



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Rinossinusite Fúngica Alérgica

Joana Sofia de Carvalho Moura

Maio'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Rinossinusite Fúngica Alérgica

Joana Sofia de Carvalho Moura

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

Maio'2019

Resumo

A Rinossinusite Fúngica Alérgica (RSFA) é uma forma de rinossinusite crónica. Enquadra-se nas rinossinusites fúngicas, tratando-se de uma forma não invasiva que apresenta também um componente alérgico. Para além disto tem como particularidade afetar essencialmente jovens adultos imunocompetentes.

A sua primeira referência na literatura foi em 1971 e, desde então, a sua definição, critérios de diagnóstico e consenso acerca do mecanismo fisiopatológico têm evoluído. Em tempos, chegou mesmo a ser considerada uma variante da Aspergilose Broncopulmonar Alérgica (ABPA). Contudo a simultaneidade incomum da clínica de ambas, bem como a constatação da existência de uma flora fúngica mais vasta que exclusivamente o *Aspergillus*, na RSFA, fez com que rapidamente tenham sido consideradas entidades distintas.

Quanto à sua fisiopatologia, apurou-se que tem por base uma reação de hipersensibilidade tipo 1 em resposta a um antigénio fúngico e o seu diagnóstico faz-se pela conjugação de critérios clínicos, imagiológicos, histológicos e imunológicos.

O seu tratamento passa pela associação de terapêutica cirúrgica e médica. Ambas as áreas têm evoluído, quer em termos técnicos, quer em opções médicas que se têm tornado mais vastas e eficazes. Isso tem contribuído para um maior controlo da doença, traduzindo-se em menores complicações pela menor severidade desta, e menores taxas de recorrência. Ainda assim, estas taxas permanecem bastante elevadas, sendo por essa razão considerada, por várias fontes, uma doença crónica que requer vigilância prolongada no tempo.

Atualmente permanecem algumas controvérsias sobre qual o plano terapêutico mais indicado para tratar esta doença, estando vários estudos em desenvolvimento para a sua clarificação.

Palavras – chave: Rinossinusite fúngica alérgica, Aspergilose Broncopulmonar Alérgica, Reação de hipersensibilidade tipo 1, antigénio fúngico

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Allergic fungal rhinosinusitis is a type of chronic rhinosinusitis. It is also a type of fungal rhinosinusitis, more specifically a non-invasive form, which also presents an allergic component. Furthermore, one particular important aspect is that usually affects young immunocompetent adults.

Its first reference in medical literature was in 1971, and since then, its definition, diagnostic criteria and consensus on the pathophysiological mechanism have evolved. In the past, was considered a variant of bronchopulmonary aspergillosis. However, due to the uncommon simultaneity of symptoms of both, as well as a wider fungal flora besides only *Aspergillus*, they were considered two individual diseases.

About its pathophysiology, it has been found to be based on a type 1 hypersensitivity reaction in response to fungal antigen and its diagnosis is made through the combination of clinical, imaging, histological and immunological criteria.

Its treatment involves the combination of surgical and medical therapy. Both areas have evolved, both in technical terms and in medical options that have become more extensive and effective. This has contributed to a greater control of the disease, translating into smaller complications due to the lower severity of the disease, and lower rates of recurrence. Nevertheless, these rates remain quite high, and for this reason it is considered by several sources a chronic disease that requires prolonged vigilance over time.

Currently, remain some controversies about which is the most appropriate therapeutic plan to treat this disease, and several studies are under development for its clarification.

Key words: Allergic fungal rhinosinusitis, bronchopulmonary aspergillosis, Type 1 hypersensitivity reaction, fungal antigen

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice:

Introdução	6
Contextualização clínica e Diagnóstico Diferencial.....	7
História.....	10
Epidemiologia	12
Diagnóstico.....	13
Etiologia	19
Fisiopatologia.....	20
Apresentação clínica	23
Abordagem Terapêutica	25
Follow up.....	35
Prognóstico	37
Conclusão.....	38
Agradecimentos	40
Referências Bibliográficas	41

Introdução

A Rinossinusite é uma doença bastante comum, que afeta entre 10 a 20% da população, tendo elevados custos monetários para a saúde em métodos diagnósticos, tratamentos e consultas de seguimento quer em cuidados de saúde primários e secundários quer em serviço de urgência aquando de exacerbações.^{1 2}

A Rinossinusite Fúngica Alérgica (RSFA) é uma forma de rinossinusite crónica do tipo fúngico não-invasivo, que afeta essencialmente adultos imunocompetentes. É uma doença com uma prevalência de 5-10% das rinossinusites crónicas e, possivelmente este valor está subestimado devido à falta de alerta para esta patologia por parte de alguns profissionais de saúde.³

Houve uma notável evolução nos últimos anos no que diz respeito à definição dos critérios diagnósticos e esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos na base desta doença. A acompanhar esta evolução desenvolveram-se novas opções terapêuticas com maior eficácia demonstrada.

Desta forma, este trabalho de mestrado pretende:

- Alertar profissionais de saúde, principalmente externos à área da otorrinolaringologia e alergologia, para a existência de uma patologia vulgarmente desconhecida, ainda que com prevalências significativas;
- Ilustrar a evolução das ideias acerca da doença, caracterizar quais os critérios de diagnóstico atualmente aceites, e descrever a sua apresentação clínica típica, conferindo o conhecimento necessário para a sua distinção de outras patologias com que faz diagnóstico diferencial;
- Esclarecer acerca do mecanismo de doença;
- Aconselhar relativamente à abordagem terapêutica que reúne atualmente mais consenso, identificando novas opções que apesar de ainda com pouca evidência na literatura, poderão vir a ser opções relevantes no futuro;
- Enfatizar acerca da importância de um follow-up apertado, dado a presença de elevadas taxas de recidiva.

Contextualização clínica e Diagnóstico Diferencial

Atualmente são conhecidas cinco formas de rinossinusite fúngica. Enquanto estas não foram descritas como doenças individuais, houve muita discussão sobre o seu diagnóstico, prognóstico e tratamento. Para a sua diferenciação são consideradas essencialmente características histológicas, recorrendo-se à coloração Hematoxilina e Eosina (HE), e a algumas colorações típicas para identificação de fungos, como o Ácido periódico de Schiff (PAS) e a coloração de Metenamina de Prata de Grocott-Gomori (GMS).

Estas cinco formas, dividem-se em 2 grandes grupos. Três são consideradas como invasivas de tecido e as restantes duas são não invasivas.

Formas invasivas

1. Rinossinusite Fúngica aguda necrotizante

É a forma clássica e vulgarmente mais conhecida entre clínicos. Afeta principalmente doentes imunocomprometidos (com cancro, sob terapêutica imunossupressora e com deficiências auto-imunes). Normalmente apresenta-se com anestesia paranasal ou febre. A escara invasiva inicial tende a localizar-se nos seios perinasais ou palato, e a progredir muito rapidamente para a face e órbita. Os fungos mais frequentemente envolvidos são o *Rhizopus*, *Aspergillus* e *Mucor*, podendo contudo ser provocado por muitos outros. Histologicamente destaca-se necrose tecidular com invasão fúngica da mucosa respiratória, que se pode estender para os tecidos justapostos ou mesmo para o osso.

O tratamento é urgente e implica um vasto desbridamento cirúrgico e a administração de antifúngicos intravenosos, como a anfotericina B. Apresenta um mau prognóstico, principalmente se não for corrigido o imunocompromisso subjacente.

2. Rinossinusite Fúngica Invasiva crónica

Esta apresentação é muito menos agressiva que a anterior. É muito comum em doentes com Diabetes Mellitus. Histologicamente, apresenta invasão fúngica da mucosa e tecido necrosado, associado a infiltrados inflamatórios crónicos de granulomas e células gigantes.

O tratamento requer um desbridamento cirúrgico agressivo e terapêutica antifúngica intravenosa. O prognóstico não é muito positivo, dado que a infecção é geralmente difícil de controlar.

3. Rinossinusite fúngica invasiva granulomatosa

Ocorre geralmente em indivíduos imunocompetentes e é a forma mais indolente das 3 invasivas, apresentando um bom prognóstico. Geralmente distinguem-se duas formas de apresentação.

A primeira é o granuloma paranasal primário, geralmente secundário a *Aspergillus flavus*. Histologicamente destaca-se invasão da mucosa com granulomas não caseosos que apresentam células gigantes e necrose fibrinóide. É frequente recorrer mesmo após desbridamento cirúrgico e terapêutica antifúngica, sendo por isso de difícil tratamento.

A segunda forma de manifestação é geralmente encontrada acidentalmente em amostras de mucosa retirada cirurgicamente de doentes com hipertrofia dos seios nasais ou outras formas de rinossinusite crónica. Histologicamente apresenta uma invasão mais limitada do epitélio da mucosa, com granulomas bem definidos que apresentam a maioria das hifas fúngicas. Considera-se uma patologia análoga da granulomatose broncocêntrica, que é secundária a uma infecção por *Aspergillus fumigatus* e ocorre a maior parte das vezes associada à ABPA. Relativamente ao seu tratamento, geralmente consegue-se com uma única ressecção cirúrgica, dada a sua natureza mais indolente. Frequentemente usam-se antifúngicos no pós-operatório para eliminar qualquer resíduo fúngico que possa ter ficado, apesar de não existirem estudos a comprovar a validade desta medida.

Formas não invasivas

1. Bola fúngica ou Micetoma sinusal

Esta patologia consiste na acumulação de inúmeras hifas fúngicas comprimidas contra a mucosa sinusal, sem a invadir. Histologicamente não existem sinais de infecção fúngica, nem existem granulomas, células gigantes, eosinófilos ou necrose tecidual. No entanto, observa-se um pequeno infiltrado inflamatório associado a alguma fibrose, justaposta à mucosa sinusal. Por norma, tem apresentação unilateral, apenas de um seio nasal, sendo mais comum no seio maxilar ou o no esfenoidal. O tratamento cirúrgico é normalmente curativo.

2. Rinossinusite Fúngica alérgica

Por fim, esta última forma não invasiva corresponde ao foco deste trabalho de mestrado, e será abordada de seguida, em termos epidemiológicos, etiológicos, diagnósticos, fisiopatológicos, terapêuticos e de prognóstico.^{4 5}

História

A primeira referência a uma sinusite fúngica na literatura data de 1791, com um caso clínico descrito por Plaignaud. Contudo, só em 1885 foi especificado por Schubert um fungo em particular como seu agente etiológico, e este foi o *Aspergillus*.⁶

Bastantes anos mais tarde, em 1971, McCarthy e Pepys observaram que 10% dos pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) eliminavam tampões nasais mucosos semelhantes àqueles expetorados durante a tosse. Neste estudo, 41.4% dos 111 pacientes apresentavam comprometimento de um dos seios maxilares, evidenciado por radiografia simples dos seios paranasais. E novamente, a cultura do aspirado sinusal revelou crescimento de *Aspergillus fumigatus*.²

Safirstein, em 1976, descreveu o caso clínico de uma paciente de 24 anos que sofria de ABPA e simultaneamente tinha clínica de sinusite e polipose nasal. A cultura do material retirado do seio paranasal comprometido revelou igualmente crescimento de *Aspergillus fumigatus*, e demonstrou-se uma melhoria clínica dos sintomas nasais e pulmonares com a toma de corticosteróides orais.^{2 7}

Finalmente, em 1981, Millar et al publicaram 5 casos de sinusite crónica que apresentavam semelhanças histológicas com a ABPA e cuja cultura revelou o crescimento de *Aspergillus fumigatus*. Deste modo, foi proposta pela primeira vez uma relação entre esta doença pulmonar alérgica e a sinusite descrita, batizando-a de “Aspergilose Alérgica dos Seios Perinasais”.^{2 5 7 8}

Em 1983, Katzenstein et al realizaram um estudo retrospectivo que abrangia 119 casos de sinusite submetida previamente a cirurgia aos seios perinasais. No material excisado cirurgicamente de 9 desses casos, verificou-se a presença de características histológicas semelhantes aos achados brônquicos de doentes com ABPA, nomeadamente mucina eosinofílica e cristais de Charcot-Leyden, e em setes destes casos ainda foram encontradas hifas fúngicas semelhantes às de *Aspergillus fumigatus*. Foi proposta como nova designação desta doença: “Sinusite alérgica por *Aspergillus*”.^{2 6 7 8}

Muitos dos estudos supracitados levaram a que se assumisse que a ABPA e esta apresentação de sinusite tivessem a mesma fisiopatologia, uma reação de

hipersensibilidade alérgica ao fungo *Aspergillus* que se encontrasse no trato respiratório superior e seios perinasais.

Entretanto foram surgindo inúmeros estudos verificando que a ABPA e a sinusite alérgica por *Aspergillus* eram encontradas simultaneamente no mesmo indivíduo apenas ocasionalmente. E, do mesmo modo, outros estudos foram afirmando a colonização das amostras retiradas dos seios perinasais comprometidos, por outras espécies diferentes do *Aspergillus*, tais como, *Alternaria*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Drechslera* e *Fusarium*.⁷

Por fim, Robson et al, em 1989, pela vasta evidência da presença de outros fungos no material removido dos seios paranasais em contexto de sinusite alérgica, introduziram o termo “Sinusite fúngica alérgica”.

Dez anos mais tarde, Ponikau et al, sugerem a substituição da designação “Sinusite fúngica alérgica” por “Rinossinusite Fúngica Alérgica”, dada a natureza inflamatória também da mucosa nasal e carácter recorrente desta doença.^{2 5 6}

Epidemiologia

A rinossinusite das variadas etiologias afeta 10-20% da população.^{1 2} Dos doentes afetados com rinossinusite crónica, estima-se que 5 a 10% sejam portadores de RSFA.^{3 9} E, sendo uma doença possivelmente subdiagnosticada, dado que nem todos os médicos não especialistas em rinologia ou alergologia conhecem ou estão atentos para este diagnóstico, a real prevalência, deve ser superior.^{9 10}

A prevalência varia igualmente conforme a localização geográfica. Em áreas mais quentes e húmidas, nomeadamente, norte da Índia, norte do Sudão, Arábia Saudita e Sudoeste do Estados Unidos, estão descritas maiores incidências.^{2 6 7 11}

Relativamente ao contexto clínico dos doentes com RSFA, cerca de dois terços dos doentes referem história de rinite alérgica, e 90% demonstram IgE específica elevada para um ou mais antígenos fúngicos.^{3 9} Da mesma forma, está descrito que aproximadamente 37-50% dos doentes têm asma brônquica associada.^{9 12} Pólipos nasais foram encontrados simultaneamente com esta doença em 75% dos doentes, e não foi descrita qualquer reação de hipersensibilidade à aspirina.^{9 10}

A doença afeta, essencialmente, jovens adultos imunocompetentes entre a segunda e a quarta década de vida, sendo a idade média de apresentação os 29 anos.^{13 14}

A relação homem-mulher difere ligeiramente entre os vários registos na literatura, mas acredita-se que haja um ligeiro predomínio no sexo masculino com uma relação de 1,5-2,6 para 1.¹³ Alguns estudos defendem que há um leve predomínio masculino em crianças e adolescentes que se inverte com predomínio feminino entre adultos.^{9 10 15}

Por último, há estudos que demonstram uma maior incidência em indivíduos de raça negra e de baixo estrato socioeconómico.^{12 16}

Diagnóstico

Da mesma forma que o conhecimento sobre a doença foi evoluindo ao longo dos anos, também várias propostas de critérios de diagnóstico foram surgindo.

Em 1991, Allphin et al descreveram certas características da RSFA que consideraram diferenciadores de outras rinossinusites fúngicas. Entre estas estava a evidência imagiológica de múltiplos seios paranasais opacificados, achados histológicos de mucina alérgica e laboratoriais de alergia.

Em 1993 Loury e Schaefer propuseram novos critérios de diagnósticos. Estes incluíam: eosinofilia, reação cutânea imediata, anticorpos imunoglobulinas séricos específicos de antígenos fúngicos, um aumento do anticorpo Imunoglobulinas E (IgE) total, edema da mucosa nasal ou pólipos, achados histológicos de mucina alérgica contendo hifas fúngicas não invasivas e evidências típicas na Tomografia Computorizada (TC) e na Ressonância Magnética Nuclear (RMN).¹⁷

Em 1994 Cody et al simplificaram os critérios previamente propostos, alegando que para diagnóstico era suficiente encontrar achados histológicos de mucina alérgica contendo hifas fúngicas não invasivas ou culturas nasais positivas para qualquer fungo.¹⁸

Finalmente, em 1994, Bent e Khun publicaram um conjunto de critérios diagnóstico, que são os mais aceites e utilizados atualmente pela comunidade científica. Como critérios major definiram: 1) reação de hipersensibilidade tipo I, confirmada pela história, testes cutâneos ou serologia; 2) Pólipos nasais; 3) Sinais característicos à TC ou RMN; 4) Mucina eosinofílica sem invasão fúngica tecidual (mucina alérgica); 5) Identificação de hifas fúngicas no material sinusal removido durante a cirurgia. Os critérios minor incluem asma, predominância unilateral da lesão, evidência radiográfica de erosão óssea, cultura positiva para fungos e cristais de Charcot-Leyden em material sinusal removido cirurgicamente e eosinofilia.^{2 8 13 19}

Poucos anos depois, em 1997, deShazo propôs um conjunto de 5 critérios mais simplificados, que incluíam: 1) Sinusite comprovada por método de imagem; 2) Identificação da mucina alérgica durante rinoscopia ou cirurgia; 3) Demonstração de componentes fúngicos na secreção nasal ou no material obtido em cirurgia (por cultura

ou coloração); 4) Ausência de diabetes, imunodeficiência ou uso de imunossupressores; 5) Ausência de doença fúngica invasiva (do osso ou mucosa).^{10 20}

Em 2012, a EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) concluiu que a reação de hipersensibilidade tipo 1 e as evidências características na TC, dos critérios de Bent e Khun, são os únicos critérios que permitem efetivamente distinguir esta doença de outras doenças dos seios perinasais.^{7 14}

Caracterização histológica

A mucosa nasal apresenta geralmente uma hipertrofia inflamatória com infiltrados de eosinófilos e linfócitos e é revestida superiormente por uma camada de mucina alérgica. Após ser coletada, a mucina é geralmente sujeita a exame cultural e microscópico.

Para a realização do exame microscópico, utiliza-se a coloração Hematoxilina e Eosina (HE), e são igualmente necessárias colorações típicas para fungos, como o Ácido periódico de Schiff (PAS) e a coloração de Metenamina de Prata de Grocott-Gomori (GMS).^{7 12 21}

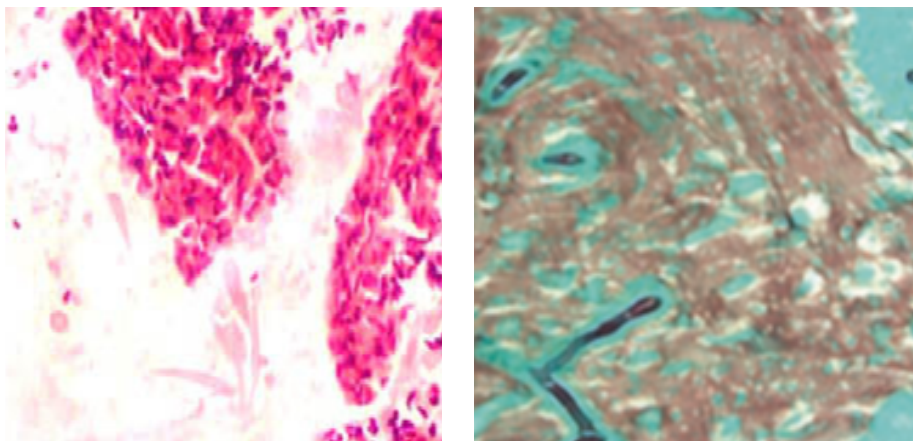


Figura 1. Esquerda:²³ Coloração de HE - cristais de Charcot- Leyden in Rane SR, Kadgi NV, Agrawal SA, Kavatkar AN. Nasal discharge cytology an important diagnostic method for allergic fungal sinusitis: Report of three cases. *Journal of Clinical Diagnostic Research*. 2014;

Direita:²⁹ Coloração de GMS com hifas fúngicas in Alaraj AM, Al-Faky YH, Alsuhailani AH. *Ophthalmic Manifestations of Allergic Fungal Sinusitis. Ophthalmic Plastic Reconstruction Surgery*. 2018

Antigamente a eficácia da GMS era particularmente limitada, com identificação de apenas 30% dos fungos. Porém, com a associação da tripsina para realização de uma digestão prévia da mucina alérgica, a sua sensibilidade aumentou para 97%.¹³ Na mucina são encontradas hifas fúngicas dispersas, que não invadem a mucosa, restos celulares necróticos, eosinófilos e cristais de Charcot- Leyden. Estes cristais são estruturas hexagonais bipiramidais que correspondem à lisofosfolipase da membrana celular dos eosinófilos e basófilos.^{7 2 22}

Para além disto pode-se realizar exame cultural. Porém grande parte dos especialistas acham este exame supérfluo, dada a demora de resultados e dado que a maioria da população, mesmo os sem RSFA, apresentarão culturas positivas, com média de 2,3 microrganismos por pessoa. Desta forma, superioriza-se a utilização de microscopia para identificação de hifas fúngicas.¹⁴



Figura 2.⁹ Mucina alérgica e pólipos nasais retirados cirurgicamente in Mclay J. Allergic Fungal Sinusitis. Medscape. 2018.

Intra-operatoriamente, descreve-se a aparência macroscópica desta mucina alérgica, como semelhante à aparência da manteiga de amendoim, mesmo na ausência de colonização fúngica.^{4 23}

Caracterização Imagiológica

Algumas características radiográficas avaliadas pela Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância magnética (RNM), sugerem RSFA apesar de não serem patognomónicas. Verificou-se que o acometimento dos seios perinasais visível por estes exames é bilateral em mais de metade dos casos, e em quase 80% destes é assimétrico.^{10 12 24} Destaca-se que o envolvimento assimétrico é mais pronunciado nas crianças em comparação com adultos (88% vs 58%). E para além disso, as crianças têm um envolvimento unilateral muito mais frequente que os adultos (70% vs 37%).⁹

Os seios perinasais mais afectados são os maxilares e etmoidais, seguidos pelos seios esfenoidais. O envolvimento do seio frontal é raro.^{2 24 25}

Na TC sem contraste destacam-se áreas focais de hiperatenuação, que correspondem a uma maior densidade, descritas como tendo uma atenuação essencialmente central e uma aparência de “céu estrelado” ou “vidro fosco”.^{5 10 12} Estas devem-se à combinação dos produtos do metabolismo fúngico, nomeadamente alguns metais pesados como ferro e manganês, e cálcio.^{12 24 26} Esta característica também é vista quando há presença de secreção purulenta espessa, trombo, hemorragia intrassinusal, corpo estranho, neoplasias benignas e malignas, tendo por isso que ser consideradas como diagnóstico diferencial.² É visível igualmente uma remodelação das paredes ósseas com expansão da cavidade sinusal comprometida e espessamento das paredes laterais, que se deve à acumulação progressiva de mucina, criando efeito expansor. Porém não existe invasão óssea.^{9 12 24}

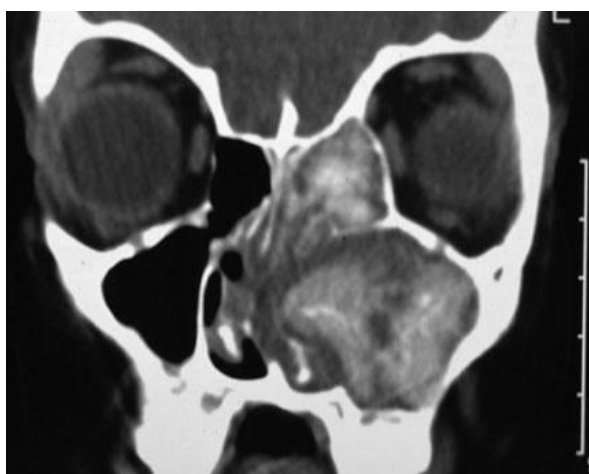


Figura 3.⁹ Imagem de TC de apresentação de RSFA in Mclay J. Allergic Fungal Sinusitis. Medscape. 2018.

A RMN apresenta uma maior especificidade no diagnóstico de RSFA, especialmente quando combinado com a TC.⁶ Neste observam-se massas heterogêneas com áreas centrais de baixa intensidade, rodeadas de um halo periférico com intensidade aumentada. Tal deve-se à grande concentração de proteínas, que têm baixa velocidade de movimento macromolecular, e à pequena quantidade de água na mucina alérgica, associada à grande quantidade de água na mucosa sinusal edematosa circundante. Desta forma há uma redução do sinal, maioritariamente em T2, nas áreas preenchidas pelo material fúngico, encontrando-se rodeado por áreas de sinal aumentado, que representa a mucosa edemaciada.^{9 10 24}

Este exame pode fornecer informações úteis na identificação pré-operatória da mucina alérgica, mas geralmente não é utilizado como rotina para diagnóstico, sendo necessário apenas quando há extensão intracraniana ou dúvidas quanto ao diagnóstico.⁹

10

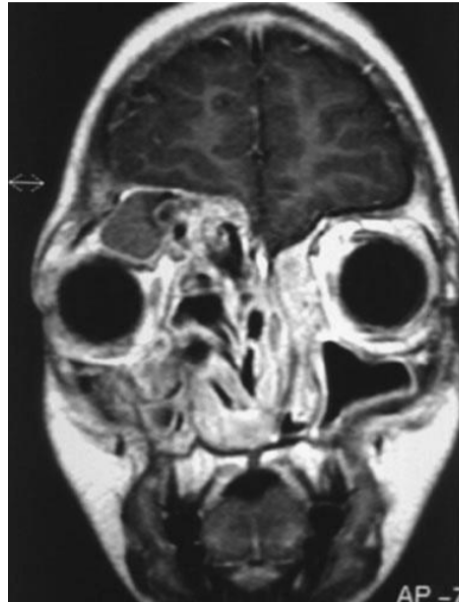


Figura 4:⁹ Imagem de RMN de apresentação de RSF in Mclay J. Allergic Fungal Sinusitis. Medscape. 2018.

Caracterização imunológica

Dada a hipersensibilidade tipo I para antígenos fúngicos, é possível concluir acerca da presença de IgE específicos positivos para estes, tanto nos testes cutâneos prick (de contacto) ou intradérmicos, como no teste RAST (radioalergosorvente).

A sensibilidade de cada um tem sido estudada ao longo dos anos. Em vários estudos com amostras analisadas com os dois tipos de testes, tem-se verificado que o RAST tem uma menor sensibilidade que os testes cutâneos. Para além disso os testes cutâneos permitem observar reações de fase tardia, que não são possíveis de observar com o teste RAST. Ainda assim, aconselha-se a realização de ambos os testes numa avaliação inicial. De ressaltar que na literatura, vários estudos demonstraram uma ampla gama de resultados positivos para antígenos que não fungos, tanto nos estudos in vitro (RAST), como nos estudos in vivo (testes cutâneos).⁹

Da mesma forma o nível sérico de IgE total está normalmente aumentado acima dos 1000 U/ml (valores normais < 50U/ml), contudo não está tão alto como nos doentes

com ABPA, por exemplo. Porém, estes valores elevados não são patognomônicos da doença.^{9 12}

É ainda importante destacar que, tal como acontece na ABPA, os níveis de IgE, são usados como indicadores da atividade da doença, e preditores de recorrência.^{9 10}

O nível de IgGs não é muito revelador dado que está geralmente aumentado em todos os pacientes com rinossinusite com pólipos.⁷

Por fim, os mais recentes trabalhos, publicados por Chrzanowski et al, identificaram por técnicas de imunoblotting uma proteína de 18 kD na mucina alérgica, que se pensa constituir um panalergénio típico desta doença.⁴

Etiologia

A RSFA é uma reação alérgica em resposta a fungos que se desenvolve nos seios nasais.

Os agentes etiológicos mais comumente descritos na literatura são das famílias Moniliaceae e Dematiaceae. Os dematiaceos diferem dos primeiros por conterem melanina no interior das suas células, o que produz uma coloração escura na cultura e no tecido.²⁵ À família Moniliaceae pertencem os fungos do género *Aspergillus*, cujas espécies mais frequentemente encontradas são a *fumigatus* e a *flavus*.^{2 25} À família Dematiaceae pertencem os fungos do género *Bipolaris*, *Exserohilum*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Drechslera*, *Helminthosporium* e *Fusarium*.^{9 25 27}

A prevalência destes genes varia entre os vários estudos na literatura e a cada ano que passa, são descobertas novas espécies de fungos associadas a esta patologia.

A título de exemplo, um dos primeiros estudos com este intuito foi feito por Manning em 1996. Neste foram identificados 263 casos de RSFA, 168 apresentaram culturas positivas. Destas, 87% pertencia à família Dematiaceae, e apenas os restantes 13% era de *Aspergillus*.

Outro estudo, um dos maiores realizados até à data, feito no UT Southwestern Medical Center no Texas, confirmou que os fungos mais frequentemente encontrados foram o *Bipolaris*, seguido do *Curvularia*, em igual incidência tanto em adultos como em crianças. Curiosamente, *Aspergillus* foi encontrado apenas em 13% dos adultos, e em nenhuma das crianças estudadas. A maior parte dos restantes estudos realizados, apresentam resultados semelhantes.

Relativamente a diferenças da incidência fúngica com a variação geográfica não há muitas referências na literatura. Contudo, geralmente verifica-se que nos EUA quanto mais para oeste e para o interior, maior a prevalência de *Bipolaris* e quanto mais para sudeste, maior a prevalência de *Curvularia*.⁹

Fisiopatologia

Ao longo dos anos tem existido grande controvérsia na discussão sobre a fisiopatologia da RSFA, isto é, se se tratava de uma doença infecciosa, ou de uma doença alérgica.³

Atualmente, e após bastantes anos de pesquisa, considera-se a RSFA uma doença maioritariamente alérgica, caracterizada por uma inflamação não infecciosa, mas sim imunologicamente mediada. Para estas conclusões contribuíram essencialmente os estudos de Manning et al e Feger et al, que demonstraram o predomínio de mediadores derivados de eosinófilos, e que descreveram a presença da proteína catiónica eosinofílica (ECP), no sangue e na mucina destes doentes. Estes concluíram que os níveis desta proteína na mucina de doentes com RSFA estão mais elevados, comparativamente aos casos-controlo, constituindo este um argumento a favor de que a RSFA se deva a uma reação de hipersensibilidade ao fungo e não à ação direta dele.^{3 10}

Desde cedo se fez a analogia desta patologia com a aspergilose broncopulmonar alérgica. No entanto, foi se constatando na RSFA a presença de mais fungos para além de *Aspergillus*, bem como valores de IgE total e IgG séricos inferiores. Da mesma forma que não era frequente existir eosinofilia periférica nem velocidades de sedimentação tão elevadas como na ABPA. Outra característica diferenciadora descoberta recentemente relaciona-se com os genes dos antígenos leucocitários humanos (HLA) associados às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II, que têm como função introduzir as proteínas estranhas na membrana das células apresentadoras de antígeno, que serão reconhecidas pelas células T e sujeitas a uma resposta imune. Demonstrou-se que os doentes com RSFA transportam os genes HLA MHC class II para HLA DQ3, enquanto que a ABPA transporta HLA DR2 e HLA DR5.⁴

Por tudo isto, apesar de algumas semelhanças clínicas e imunológicas, e de poderem existir simultaneamente, a RSFA e ABPA tratam-se de patologias bastante diferentes.

Classificação imunológica

As rinossinusites crónicas vulgarmente dividem-se em sem e com pólipos nasais. As primeiras, são geralmente associadas à expressão de citocinas tipo 1, particularmente de IFN- γ , enquanto que quando há presença de pólipos, predominam as citocinas do tipo 2, como a IL-5, IL-3, entre outras. As rinossinusites com pólipos nasais, normalmente ainda se dividem em 2 grandes subtipos, os doentes com e sem doença respiratória exacerbada pela aspirina. A RSFA inicialmente começou por se integrar neste segundo grupo dadas as citocinas já identificadas como participantes no processo, e uma vez que a maioria dos doentes apresentava polipose nasal. Contudo pelas particularidades fisiopatológicas únicas da RSFA, a EPOS European Position Paper 2012 definiu esta patologia como o terceiro fenótipo da rinossinusite com pólipos nasais.⁷

Processo Imunopatológico

Inicialmente, um indivíduo, possivelmente atópico, é exposto pela respiração nasal normal a um fungo, que constitui o estímulo antigénico inicial. De seguida, ocorre uma resposta imune do tipo Th2 que levará à libertação de citocinas, como por exemplo, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, entre outras. Estas, por sua vez, estimulam a desgranulação dos mastócitos, respostas quimiotáticas dos eosinófilos e neutrófilos e aumento da produção de IgE. Esta resposta inflamatória inicial decorre como resultado de uma reação de hipersensibilidade tipo I (mediada por IgE), e causa o edema inicial. Deste edema resulta uma obstrução dos ostios nasais, que muitas vezes pode ser agravada e acentuada por fatores anatómicos próprios, como desvio do septo nasal ou hipertrofia dos cornetos, originando estase nos seios nasais. É criado assim um ambiente ideal para a proliferação de fungos, aumentando por sua vez a exposição ao antigénio a que o doente é sensível.^{9 13 28}

Forma-se um ciclo vicioso, em que ocorrerá o ataque do sistema imune ao antigénio fúngico, e a formação da mucina alérgica eosinofílica e dos cristais de Charcot-Leyden, que preencherão os seios nasais, perpetuarão o processo inflamatório e originarão a sintomatologia e complicações já descritas.^{9 13 14}

Para além disto pensa-se que a resposta do tipo Th2 pode ser muitas vezes exacerbada por uma ativação inespecífica das células T efectoras em resposta a um superantigénio, nomeadamente derivado do *Staphylococcus aureus* que rotineiramente

coloniza os seios perinasais dos doentes com RSFA. Estes superantigénios ativam diretamente estas células T, sem necessitar de processamento e reconhecimento pelas células apresentadoras de antigénios, aumentando dramaticamente a resposta por citocinas do tipo 2. Algumas fontes defendem inclusivamente a existência de uma relação simbiótica entre os fungos e o *Staphylococcus aureus*, na RSFA, uma vez que os fungos disturbam a barreira epitelial da mucosa sinonasal, criando uma vulnerabilidade à colonização desta bactéria.^{12 28}

Por último, foi descoberta recentemente, como já referido anteriormente, em algumas amostras cirúrgicas de mucina alérgica, sujeitas a testes de imunoblotting com IgE sérica do doente, uma proteína fúngica de 18kD. Esta foi sistematicamente reconhecida em amostras de vários doentes, e coloca-se a hipótese de se tratar de um panalergénio típico da RSFA.⁴

Apresentação clínica

O doente típico da RSFA tende a ser jovem, na casa dos 30 anos, imunocompetente, atópico e que se apresenta inicialmente com hipertrofia dos seios nasais e pólipos.^{4 16} Sendo geralmente doentes atópicos, é frequente existir uma história de rinite alérgica ou asma que é exacerbada por episódios repetidos de sinusite.^{2 12}

Por norma a sintomatologia destes doentes é resistente à terapêutica convencional com anti-histamínicos, corticosteróides intranasais e até imunoterapia com alérgenos convencionais. O uso de corticosteróides sistémicos costuma alcançar algum alívio, contudo existe uma recorrência logo que são descontinuados.^{9 22}

A apresentação clínica destes doentes caracteriza-se essencialmente por queixas de congestão nasal acompanhada de rinorreia anterior ou posterior, cefaleias e diminuição do olfacto.^{9 13 22 21}

A obstrução nasal começa por ser subtil com agravamento lento e progressivo ao longo do tempo. É acompanhado de rinorreia anterior sob a forma de crostas semi-sólidas, de consistência elástica, espessas, de coloração verde, amarela ou marrom, vulgarmente comparada à aparência de manteiga de amendoim ou queijo ricota. Estas correspondem à mucina alérgica típica desta patologia.^{9 2 12 21}

A dor é incomum, e caso esteja presente, deve alertar para a possibilidade de uma sinusite bacteriana concomitante.⁹

A existência de dismorfia facial é comum, contudo, dada a sua progressão tão lenta, muitas vezes passa despercebida pelo próprio e pelos que o rodeiam diariamente.⁹ Esta ocorre devido ao crescimento da mucina alérgica que origina uma pressão intrasinusal crescente, que pode eventualmente causar expansão e erosão da parede dos seios nasais e conseqüentemente, envolvimento das estruturas vizinhas.²

Uma das estruturas mais afetadas é a órbita, e por essa razão as manifestações oftalmológicas são das mais frequentes. Destas, a mais comum é a proptose do globo ocular. A regressão desta é possível após limpeza cirúrgica dos seios nasais e tratamento médico apropriado, não sendo necessária reconstrução orbitária.^{24 29}



Figura 5.²⁹ Doente com proptose e ptose: pré e pós- cirurgia in Alaraj AM, Al-Faky YH, Alsuhaibani AH. Ophthalmic Manifestations of Allergic Fungal Sinusitis. Ophthalmic Plastic Reconstruction Surgery. 2018

Pode correr também ptose, diplopia, epífora e oftalmoplegia. Em casos mais graves, pode mesmo ocorrer compressão do nervo ótico, causando perda visual total. Esta última situação trata-se de uma emergência, e deve ser imediatamente sujeita a cirurgia.^{9 10 26 29}

Para além disto podem ocorrer as mais variadas deformações faciais, desde a proptose já referida, até assimetria dos globos oculares, aplanamento malar, hipertelorismo e telecanto. Estas últimas são mais comuns em crianças.^{10 30}

Da mesma forma, é possível ocorrer uma erosão óssea com extensão a cavidades adjacentes, inclusivamente intracraniana, mais comumente até à fossa craniana anterior. Assim podem surgir igualmente neuropatias secundárias ao aumento da pressão intracraniana ou mesmo abscessos cranianos.^{2 7 31} Outras zonas vulgarmente afetadas por esta erosão óssea são a lâmina papirácea do etmoide e a fossa pterigomaxilar, sendo inclusivamente descrito um caso de otomastoidite.^{9 24}

Na rinoscopia, é comum encontrar-se simultaneamente hipertrofia dos cornetos e pólipos nasais.¹⁰

Abordagem Terapêutica

A abordagem terapêutica tem-se modificado ao longo do tempo, dada a mudança do paradigma da fisiopatologia da RSFA, de uma doença infecciosa para uma doença alérgica imunologicamente mediada.

Segundo Kunt e Bent, o sucesso do tratamento vai depender da garantia de 3 fatores: a remoção dos antígenos fúngicos e da mucina alérgica, prevenção da recorrência do crescimento fúngico e por fim, modificação da resposta imune do indivíduo ao antígeno.²

Desta forma, a abordagem terapêutica passa pela conjugação de uma terapêutica médica e cirúrgica, numa abordagem multidisciplinar que envolve o otorrinolaringologista e o imunoalergologista.¹⁰

Terapêutica cirúrgica

A evidência da eficácia da terapia combinada, em contraste com a terapêutica médica sozinha, não deixa dúvidas.⁷

Por esta razão, desde cedo, a cirurgia tem desempenhado um papel fundamental na abordagem da RSFA. Antigamente era realizada uma abordagem agressiva, devido à percepção de risco tida com a possibilidade de invasão fúngica. Eram realizadas antróstomias abertas com remoção radical da mucosa, eseno-etmoidectomias intranasais e fronto-etmoidectomias de Lynch. Ainda assim existiam taxas de recorrência altíssimas, e eram necessárias mais do que uma intervenção cirúrgica.⁹

Com a aceitação da etiologia como alérgica e esclarecimento da sua natureza não invasiva, a abordagem cirúrgica radical deu lugar a uma abordagem mais conservadora, com utilização preferencial de técnicas endoscópicas. Associado a esta evolução, houve diminuição das taxas de recorrência e das necessidades de reintervenção.^{7 9}

Antes de se proceder à cirurgia, deve-se ter em consideração alguns **cuidados pré-operatórios**.

É aconselhado a todos os doentes a realização de curto ciclo de prednisolona oral de 0,5 a 1 mg/Kg/dia, 1 semana antes da cirurgia. Verificou-se com esta medida uma

diminuição da inflamação nasal e volume dos pólipos nasais, se os houver, o que contribui para uma diminuição da hemorragia intra-operatória e inferiores taxas de recorrência da doença a longo prazo.

Adicionalmente a antibioterapia pré-operatória está também indicada, para evitar sinusite bacteriana obstrutiva no pós-operatório.^{3 6 9}

Intra-operatoriamente devem ser atingidos 3 objetivos principais. Em primeiro lugar uma completa remoção da mucina alérgica e do material fúngico. Em segundo lugar deve-se garantir uma drenagem e ventilação permanente e eficaz dos seios perinasais afetados, preservando-se ao máximo a integridade da mucosa normal. E por fim, é necessário garantir um acesso pós-operatório às áreas intervencionadas, para ser possível despistar recorrência durante as sessões de follow-up.^{6 9}

Atualmente, a abordagem preferível é essencialmente endoscópica e minimamente invasiva.⁷ Esta tem como vantagens poder ser realizada sob anestesia local, não deixar cicatrizes, providenciar um acesso direto à área afetada, limitar a lesão de tecidos e mucosa circundantes e hemorragia intra-operatória. Para além disto pode ser utilizada para vigilância e remoção de resquícios de mucina ou resíduos fúngicos encontrados no pós-operatório e também há evidência de se associar a uma redução da morbilidade.⁶

A cirurgia tem função diagnóstica e terapêutica.²

O procedimento propriamente dito consiste na tentativa de completo desbridamento da mucina alérgica e remoção da totalidade das hifas fúngicas, dado que a permanência de resíduos está associada a recorrências mais precoces e maior necessidade de cirurgia posteriormente.⁷ Contudo, nas apresentações mais severas, a presença da própria inflamação, fragilidade dos pólipos nasais com hemorragia fácil e a própria distorção anatómica causada pela mucina, mesmo quando aliada às melhores técnicas cirúrgicas, torna difícil a remoção de todas as hifas e esporos fúngicos.^{2 8}

Por outro lado a presença dos pólipos pode ter um papel facilitador durante a cirurgia, servindo como marcador de doença. Os seios paranasais correspondem ao epicentro da doença, constituindo o reservatório da mucina alérgica e dos elementos fúngicos, estando a mucosa circundante intata, apenas com ligeiros a moderados sinais inflamatórios. Porém, a presença de uma inflamação mais acentuada junto ao ostio dos

seios perinasais, origina pólipos que se estendem, conforme a localização do seio afetado, para o infundíbulo, meato médio, recesso esfenotmoidal e mesmo até à cavidade nasal. Desta forma, o reconhecimento deste padrão permite ao cirurgião seguir os pólipos até ao epicentro da doença.

Primeiramente é necessário garantir o acesso ao seio perinasal afetado. Feito isto, encontrar-se-á a cavidade do seio perinasal preenchida com mucina alérgica e material fúngico, de consistência elástica, espessa e de coloração verde, amarela ou marrom. Visto tratar-se de uma apresentação não invasiva, a mucosa circundante desta cavidade encontra-se intacta, e o material pode ser removido sem dificuldades, contudo, devem ser tomadas as precauções técnicas necessárias para que se preserve esta mucosa e as estruturas envolventes. O passo seguinte é garantir a permanente drenagem e ventilação do seio afetado, pela técnica de marsupialização, sem causar trauma à mucosa adjacente. Esta última etapa tem também como vantagem permitir a vigilância pós operatória dos seios nasais previamente afetados e a remoção de resíduos fúngicos que tenham permanecido na primeira intervenção.⁹

Ainda que controverso, alguns autores sugerem a lavagem das cavidades paranasais com antifúngicos ao longo do procedimento.^{8 10}

Como já referido, atualmente, a maior parte das cirurgias são feitas de forma endoscópica. No entanto, caso haja extensão da doença à órbita ou à fossa craniana anterior, está indicada cirurgia aberta.⁶

A mucina alérgica, e não os pólipos, deve ser enviada para a anatomia patológica para confirmação diagnóstica a partir dos achados histológicos. Para além disto, deve ser pedida avaliação com a coloração PAS ou GMS, típicas para identificação de fungos, e apesar de menos sensível, pode-se pedir cultura da amostra.^{6 9}

O **pós-operatório** requer alguns cuidados, que devem ser iniciados imediatamente após a finalização do procedimento. Entre estes encontra-se a irrigação nasal com composto de solução salina e antifúngica. A necessidade de utilização de tampão nasal deve ser avaliada conforme o doente, mas normalmente não é utilizada.^{3 4}

Devem ser agendadas visitas semanais durante o mês seguinte, para realizar inspeção do seio intervencionado e desbridamento de crostas e material fúngico remanescente.^{2 9}

Os corticosteróides iniciados antes da cirurgia devem-se manter durante o período pós-operatório e lentamente descontinuados de acordo com a melhoria do doente, procedendo-se a um correto desmame, como vai ser descrito de seguida.⁹

O atraso na administração da terapêutica médica, particularmente corticosteróides orais, leva a recorrências mais precoces.⁴

Na maioria dos doentes, a cirurgia decorre sem qualquer intercorrência, contudo as características desta rinossinusite aumentam o risco e dificuldade cirúrgica e por vezes, podem surgir algumas **complicações**.

A própria polipose nasal, tantas vezes associada a RSFA, a mucina alérgica com efeito expansível, a fragilidade vascular e hemorragia fácil, podem levar à perda de referências anatómicas e dificultar o procedimento. Além disto, a erosão e fragilidade óssea secundária a esta doença, distorce ou destrói mesmo determinados limites anatómicos, conferindo por exemplo, diminuída proteção à órbita e cavidade intranasal. Por esta razão, para evitar lesões iatrogénicas, o cirurgião pode acabar por proceder a uma excisão incompleta da mucina alérgica, que confere maiores taxas de recorrência.⁹

Tratando-se de uma doença fúngica não invasiva, o risco de invasão de tecidos adjacentes teoricamente não existe. Contudo, podem existir exceções. Tsimikas descreveu um episódio de RSFA por *Aspergillus* que se estendeu para a fossa craniana anterior e se complicou com abscesso frontal. Este caso deveu-se à penetração inadvertida da dura mater, e dá ênfase à importância da preservação da mucosa durante a cirurgia.^{32 31}

Terapêutica médica

Para o sucesso do tratamento da RSFA é necessário que a terapêutica efetuada cubra todas os fatores responsáveis pela propagação da doença. Estes são a própria atopia, a continuação de exposição ao antígeno e a inflamação. Desta forma, a abordagem terapêutica passa pela remoção cirúrgica da mucina alérgica e resíduos fúngicos e a prevenção a longo termo da recorrência, utilizando uma série de opções médicas sistémicas ou tópicas.⁹

Corticoterapia

Os corticosteróides sistêmicos tem um potente poder anti-inflamatório, que por sua vez, origina a regressão do tamanho dos pólipos e edema da mucosa sinusal.

Quando são administrados pré-operatoriamente, diminuem os sintomas resultantes da obstrução mecânica e aumentam a visibilidade intraoperatória da anatomia sinonasal. E, quando dados no pós-operatório estão associadas a uma regressão da recorrência da doença, dos níveis de citocinas, dos níveis de IgE e de outros parâmetros de avaliação de atividade/recorrência de doença, nomeadamente, características endoscópicas e imagiológicas.^{7 13}

Após a cirurgia o doente inicia a terapêutica diária com a mesma dose dada pré-operatoriamente, durante 10-14 dias. Durante as 2 semanas seguintes, mantém a mesma dose, mas toma-la em dias alternados. Depois, inicia a diminuição progressiva da dose de prednisolona para 5 mg, também em dias alternados. A duração ideal deste esquema basal continua alvo de controvérsia, contudo, muitos autores defendem a realização deste aproximadamente durante 1 ano.^{3 4 9 10}

Durante intercorrências de episódios de sinusite viral aguda, pode ser dado ciclo de 4 -5 dias de 20 mg de prednisolona diários, com rápida diminuição para o esquema basal de 5 mg em dias alternados.⁴

Relativamente aos corticosteróides tópicos nasais, não existem estudos sob os seus efeitos em monoterapia. Mas, na literatura são várias as referências que verificam eficácia na conjugação de corticoterapia tópica e sistémica. Desta forma a utilização de lavagens com budesonida sinonasal, está recomendada no pós-operatório.^{7 9} Esta deve ser iniciada após a primeira consulta do pós-operatório, e continua-se até à estabilização da imunoterapia. A partir daí é utilizada apenas quando necessário.⁹ Têm como objetivo o controlo de inflamação local, e são propostas como meio para prevenir recorrência da doença.³ A sua aplicação pode ser feita diretamente através da utilização de um dispositivo de atomização da mucosa intranasal ou adicionada a composto de irrigação nasal de solução salina.¹³ Não são utilizados no pré-operatorio devido à própria obstrução nasal e difícil acesso ao foco da doença.⁷

A corticoterapia sistémica está comumente associada a uma série de efeitos adversos, nomeadamente disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, hiperglicémia,

necrose avascular da anca, osteoporose, ganho de peso, cataratas, entre outras.¹³ Porém nos estudos já realizados, nomeadamente no caso particular do conhecido trabalho de Schubert e Goetz, com uma amostra de 67 pacientes sob terapêutica durante 1 ano, não foi encontrado qualquer efeito adverso. Ainda assim não existem estudos de seguimento a longo-prazo, não se podendo tirar conclusões.⁹

Devido a estes riscos teóricos, alguns autores defendem que a corticoterapia sistêmica deve ser apenas utilizada em situações de exacerbações e pré-operatoriamente, sendo substituída no pós-operatório por outras alternativas mais indolentes, como as que irão ser descritas mais à frente.¹³

A corticoterapia tópica geralmente está associada ainda a menores efeitos adversos. Contudo quando são usados em altas dosagens ou em combinação com corticosteróides inalados, apresenta um risco ainda que muito diminuto, dos efeitos acima descritos e destaca-se também o risco hemorragia nasal e perfuração septal, Assim, doentes a utilizar corticosteróides tópicos nasais devem ser igualmente acompanhados, sendo formalmente recomendada a avaliação anual do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, a pressão intraocular e realizar densitometria.^{9 13}

Imunoterapia

A imunoterapia tem como objetivo suprimir a resposta alérgica tardia, e diminuir a resposta imediata prevenindo respostas via linfócitos Th2 e reduzindo níveis de interleucinas 4, 13, 5, 9, entre outras. Este método induz a IL-10 e o fator de crescimento TGF- β , que suprime as respostas Th2 e diminui as IgE.

Inicialmente temia-se que a utilização de imunoterapia com antígenos fúngicos específicos pudesse agravar as reações alérgicas e inflamatórias, ao proceder-se a uma estimulação acrescida com o próprio alérgeno dito desencadeador. Por esta razão, a imunoterapia foi inicialmente evitada na ABPA, e dadas as supostas semelhanças com a RSFA também nesta última. Contudo, uma vez que na RSFA com a realização de cirurgia se consegue eliminar/reduzir drasticamente a carga fúngica, ao contrário do que acontece na ABPA, começaram a ser realizados estudos acerca da eficácia desta terapêutica no status pós-operatório da RSFA.³³ Rapidamente se concluiu que a vantagem desta terapia é muito superior a qualquer efeito adverso que se possa ter, sendo demonstrado em inúmeros estudos uma diminuição da necessidade de

corticoterapia sistêmica e de novas intervenções cirúrgicas.^{9 33} Nos dias de hoje, é a única forma disponível de modulação da resposta imune local.¹⁰

Nos primeiros estudos, optou-se por nos primeiros 6 meses só se realizar imunoterapia com antigénios fúngicos já vistos como positivos nos testes cutâneos e RAST, de forma a confirmar que todos os efeitos positivos ou negativos que se obtivessem fossem consequência da administração destes. Só depois, outros antigénios fúngicos negativos nestes testes e alguns antigénios não fúngicos gerais a que o doente fosse igualmente alérgico, eram adicionados ao tratamento.

Atualmente a adição em 2 tempos destes antigénios permanece aconselhável, pois permite tirar conclusões acerca dos estímulos desencadeantes da doença, e ajustar mais eficazmente a dose terapêutica.

A terapêutica é iniciada 4-6 semanas após a cirurgia.⁶ Os antigénios incluídos são selecionados de acordo com a positividade dos testes cutâneos e RAST, mas também com base no perfil alérgico na população onde se insere.

Existem duas formas de administração com benefício comprovado, a via subcutânea e a via sublingual. Num estudo de Mabry et al, em pacientes sob a realização de imunoterapia subcutânea durante 1 a 3 anos, verificou-se um decréscimo da recorrência de pólipos e de mucina alérgica, uma diminuição da necessidade de corticoterapia sistêmica e ausência de qualquer efeito adverso severo. Não se verificou uma diminuição dos níveis de IgE fúngicos específicos, mas em contrapartida também não se verificou recorrência da doença num período de 7 a 17 meses. Simultaneamente, num estudo apenas com 10 doentes sob imunoterapia sublingual, verificou-se uma melhoria sintomática significativa, uma diminuição dos níveis de IgE e ausência de qualquer efeito adverso.⁷

No geral verificou-se que a imunoterapia, qualquer que seja a via de administração, melhora os sintomas nasossinusais, diminui a reacumulação da mucina alérgica e por sua vez, diminui a recorrência da doença. Para além disto, até à data não foram relatados complicações ou efeitos adversos graves e sistémicos decorrentes desta terapêutica.^{2 10}

Relativamente à duração desta, são aconselhados os mesmos 3-5 anos, como na generalidade das alergias. A administração é semanal. Deve-se no caso de

administração subcutânea, inicialmente, realizar a injeção de antígenos fúngicos e não fúngicos em braços diferentes, de forma a avaliar o desenvolvimento de reações locais. Se ocorrerem efeitos adversos sistêmicos, reações locais ou sintomas nasais, deve-se ajustar dose terapêutica.

É aconselhável a avaliação regular endoscópica para que se detete atempadamente o reaparecimento de mucina alérgica ou reformação de pólipos, e se possa assegurar a limpeza e adequação da terapêutica médica em conformidade.

Até aos dias de hoje, não foram descritas complicações graves associadas à imunoterapia quando a esta se associa uma total excisão cirúrgica da mucina alérgica e hifas fúngicas. No entanto, sendo uma forma terapêutica ainda relativamente recente e não totalmente compreendida, deve ser sempre vigiada e ajustada com as devidas precauções. Isto porque, teoricamente, pode levar à exacerbação da doença alérgica local ou sistémica se o doente continuar exposto ao alérgeno em questão.

Uma situação especial a ter em consideração, é quando existe concomitante RSFA e ABPA. Dado que os fungos no trato respiratório inferior não são passíveis de ser removidos cirurgicamente, há a permanência da carga antigénica. Desta forma, a ameaça da imunoterapia é muito superior e deve ser bastante programada e monitorizada.⁹

Antifúngicos

Inicialmente, a utilização de antifúngicos sistêmicos foi proposta como tentativa de impedir o potencial teórico da doença progredir para doença fúngica invasiva e de minimizar as elevadas taxas de recidiva após cirurgia.

Na literatura, a eficácia destes é muito escassa. Denning et al demonstraram o efeito de itraconazol sistémico em doentes com ABPA, demonstrando a diminuição de níveis de IgE total, usado como marcador da severidade da doença, e das necessidades de corticoterapia sistémica. No entanto, estudos com itraconazol em doentes com RSFA, com vista a avaliar efeito na recorrência da doença, apresentaram resultados inconclusivos. Kennedy et al, demonstraram a ausência de melhoria radiológica ou de sintomatologia em doentes tratados com Terbinafina oral durante 6 semanas. Para além disto, os antifúngicos usados sistemicamente foram sendo associados a bastantes efeitos adversos. Por exemplo, a anfotericina B associou-se a lesão renal aguda, anemia,

agranulocitose, falência hepática aguda, hipertensão cardiopulmonar e gastroenterite hemorrágica. O itracacozol e o flucanazol mostraram-se substancialmente mais seguros, mas demonstrou-se associação a toxicidade cardíaca sob a forma de disritmias, disfunção hepática, urticária e anafilaxia. Assim, não havendo estudos sólidos que demonstrem eficácia, e ainda havendo um potencial risco de toxicidade sistêmica, não se considera, atualmente, como opção terapêutica.^{3 6 9}

A aplicação tópica mostrou alguns benefícios no controlo da recorrência pós-operatória, não se associando aos efeitos adversos da terapia sistêmica. Esta contribui para a redução da carga antigénica fúngica na mucosa nasossinusal favorecendo uma melhor evolução clínica e menor taxa de recidivas e reintervenções cirúrgicas. São utilizados mais comumente o flucanazol ou itraconazol, sob a forma de spray ou solução de lavagem nasal. Contudo para aumentar o tempo de contacto entre o fármaco e o fungo, é habitual impregnar-se em gel de polímero, com capacidades de reversibilidade térmica, ou seja, ficam líquidos a temperaturas frias, e reverterem para gel a temperaturas mais quentes, precisamente perante o contacto com a mucosa nasal. Desta forma, permanecem na mucosa nasal durante 3 a 4 dias, ao contrário dos sprays ou soluções de lavagem que se mantêm por minutos a horas.¹³

As irrigações devem começar no momento da cirurgia e continuar por vários meses no pós-operatório. Para além disto, vários estudos estão a decorrer com o objetivo de solidificar esta linha terapêutica.^{9 10 2}

Iodopovidona

A iodopovidona é usada há mais de 150 anos na prevenção e tratamento de lesões cutâneas. Tem uma ação bactericida e fungicida.

Apesar de uma enorme escassez de referências na literatura sobre a sua utilização durante e após cirurgias nasais, tem vindo a ser utilizada *off-label* por alguns centros de referência. E curiosamente alguns especialistas têm sugerido uma eficácia bastante positiva no que diz respeito à diminuição da formação de novos ou aumento de aglomerados de hifas fúngicas, quando usados regularmente. Quanto a efeitos adversos, tem-se destacado unicamente, numa minoria de doentes, uma sensação de queimadura na cavidade nasal. A sua utilização em doentes com disfunções tiroideias deve ser limitada.

Tem-se aconselhado para utilização, a diluição de 2 ml de iodopovino a 10%, em 250 cc de solução salina, sendo cada metade da solução aplicada em cada cavidade nasal.

Existem estudos recentes que afirmam um efeito ciliotóxico da iodopovidona, no entanto, os valores administrados são muito inferiores aqueles para cuja toxicidade foi demonstrada.

Atualmente, alguns estudos estão a ser conduzidos com o objetivo de avaliar taxas de recorrência e melhoria sintomatológica a longo prazo.^{13 34}

Terapia fotodinâmica antimicrobiana

Trata-se de uma terapêutica antimicrobiana, não-antibiótica e sem luz térmica. Utiliza a associação do laser de baixa potência ao fotossensibilizador azul de metileno, que é aplicado aos seios nasais afetados. Estes são depois iluminados com luz ativadora não térmica, no comprimento de onda de 670 nm.

Em estudos *in vitro*, desenvolvidos por Bial et al, demonstrou-se uma diminuição do biofilme polimicrobiano, com bactérias e fungos em > 99% após um único tratamento. Esta opção terapêutica considera-se segura, e não tem demonstrado qualquer tipo de toxicidade para a mucosa ciliada dos seios nasais.

Atualmente, estão a ser conduzidos estudos que avaliem a eficácia específica em doentes com RSFA.^{13 35}

Biológicos

Com base no carácter inflamatório característico da RSFA, algumas opções terapêuticas usadas primeiramente na asma e rinite alérgica, começaram a ser utilizadas também nesta doença. Estas são os anti-IgE, como o omalizumab, e os anti-IL5 como o reslizumab e o mepolizumab. Os resultados têm sido bastante vantajosos, mostrando melhorias nos parâmetros imagiológicos e endoscópicos pós-cirurgia. Contudo ainda há poucos estudos devidamente conduzidos que avaliem a eficácia e diminuição de recorrência a longo prazo.

O custo elevado deste tratamento é uma desvantagem que condiciona bastante a sua utilização.^{13 36}

Follow up

Durante o período pós-operatório recente, isto é, no primeiro mês, como já descrito anteriormente, devem realizar-se visitas semanais.

Depois, é proposta a avaliação a cada 3 meses, a fim de detetar recorrências da doença. Não há indicações claras na literatura acerca da duração deste seguimento frequente, nem sobre como devem ser feitas as vigilâncias a longo prazo. Deve ficar ao critério do médico assistente baseando-se nas características e evolução de cada doente. Um correto e cuidado seguimento é considerado a chave para atingir melhores resultados e evitar recidivas.^{13 21}

Nestas avaliações programadas, deve-se fazer uma avaliação endoscópica nasal, de forma a monitorizar a evolução e resposta à terapêutica pós-cirúrgica. Inicialmente foi proposto um sistema de classificação por Kupferberg et al, que considerava 4 estadios (0 a 3): sem edema, com edema da mucosa, com edema polípode ou pólipos bem desenvolvidos. Este considerava que o estadio mais alto numa só localização, determinava o estadio da cavidade nasal inteira, conferindo uma grande falta de sensibilidade ao sistema classificativo. Por exemplo, podia ocorrer uma melhoria bastante significativa clinicamente e endoscopicamente, sem existir uma modificação do estadio atribuído.

Desta forma, foi proposto por Philpott e Javer, um novo sistema de classificação, mais sensível e específico. Este classificava cada cavidade nasal separadamente, avaliando 4 seios nasais individualmente, numa escala de 0-9, com um ponto extra caso houvesse a presença de mucina alérgica.^{13 37}

Table 1. Philpott-Javer Staging System for Allergic Fungal Sinusitis

	Possible Grade ^a			
Sinus Cavity	Right	Mucin	Left	Mucin
Frontal	0-9	1	0-9	1
Ethmoid	0-9	1	0-9	1
Maxillary	0-9	1	0-9	1
Sphenoid	0-9	1	0-9	1
Total	40		40	
Bilateral Total	80			

^a Grading scores are as follows: 0 indicates no edema; 1 to 3, mucosal edema (mild/moderate/severe); 4 to 6, polypoid edema (mild/moderate/severe); and 7 to 9, frank polyps (mild/moderate/severe).

Figura 6.³⁷ Sistema de Classificação de Philpott e Javer in Philpott CM, Thamboo A, Lai L, et al. Olfactory dysfunction in allergic fungal rhinosinusitis. Archives Otolaryngology - Head Neck Surgery. 2011

Visto que é nesta altura que é iniciada a imunoterapia, o doente deve ser acompanhado regularmente também pelo imunoalergologista, até à finalização do ciclo de tratamento. Se sintomas típicos de sinusopatia ou obstrução nasal retornarem, deve ser realizada imediatamente endoscopia nasal flexível ou rígida ou mesmo TC dos seios peri-nasais.⁹

Prognóstico

Alguns fatores socioeconômicos foram associados à gravidade do quadro de RSFA, nomeadamente, baixos rendimentos, habitação em áreas rurais, más condições sanitárias e reduzido acesso a cuidados de saúde. Para além disto, considera-se que não há associação da gravidade com idade, sexo e raça.⁹

A probabilidade de recidiva é altamente variável de acordo com os estudos realizados, e varia de 10 a 100%.^{9 38}

Esta probabilidade é altamente influenciada pelos cuidados pré-operatorios prestados. Um dos principais modificadores de prognóstico é a utilização de corticoterapia. Por exemplo, num estudo que comparou doentes que utilizaram corticoterapia durante 2 meses e doentes que não utilizaram, a recidiva no primeiro grupo foi de 35% e no segundo foi de 55%.

Relativamente à imunoterapia, ainda são escassos os estudos relativos a recidiva a longo prazo, após a sua utilização. Porém, um estudo de Marple et al, realizado em 42 doentes sob imunoterapia, demonstrou recidiva apenas em 4, e esta foi inclusivamente atribuída a má compliance terapêutica e inadequada excisão cirúrgica.^{7 9}

Por fim, é importante destacar a importância da monitorização dos níveis de IgE total como marcador do prognóstico. Esta apresenta uma sensibilidade de 79% e especificidade de 77% para detetar recorrência da doença e necessidade de nova intervenção cirúrgica.^{4 7}

De referir ainda que as evidências na rinoscopia de doença recorrente podem preceder as manifestações clínicas, evocando a importância da vigilância regular a cada 4-6 semanas. Por esta razão, o ajuste terapêutico à recorrência também deve ser baseado nas evidências endoscópicas e não apenas clínicas.^{7 8}

Em suma, o prognóstico a curto prazo da RSFA é positivo, no entanto mesmo com terapêutica médica e cirúrgica otimizada, existem elevadas taxas de recorrência, considerando-se por essa razão, uma doença crónica.^{8 38}

Conclusão

A RSFA é uma forma não invasiva de rinossinusite crônica fúngica associada a um componente de hipersensibilidade tipo I, caracterizada pela formação de uma mucina alérgica ocupante de espaço, que, se não tratada atempadamente pode criar graves complicações.

Ao longo dos anos foi alvo de muita controvérsia do que diz respeito aos seus critérios de diagnóstico e abordagem terapêutica. Atualmente, os critérios major e minor de Bent e Khun, ao solicitarem uma caracterização histológica, imagiológica e imagiológica reúnem o maior consenso. Contudo, em 2012 a EPOS concluiu que a reação de hipersensibilidade tipo 1 e as evidências características na TC são os únicos critérios que permitem efetivamente distinguir esta doença de outras doenças dos seios perinasais.

Quanto à abordagem terapêutica, a associação de terapêutica médica e cirúrgica reúne a maior concordância. As opções médicas têm constantemente evoluído, e têm surgido novos esquemas e opções viáveis e menos lesivas. Porém, é clara a importância de uma cirurgia realizada o mais precocemente possível na história da doença, dado que se associa a maior sucesso cirúrgico, com maior erradicação de mucina alérgica e hifas fúngicas e consequentemente melhores eficácias a longo prazo. Isto remete-nos para a relevância de um diagnóstico precoce, de forma que se atue o mais celeremente possível.

Para que tal aconteça, é absolutamente fundamental sensibilizar a classe médica, que não só otorrinolaringologistas e alergologistas, para a existência e elevada prevalência de 10-15% desta nas rinossinusites crônicas, dado que tantas vezes é subdiagnosticada.

Por fim, mas não menos importante, é fulcral sensibilizar doentes para cumprimento de todos os cuidados pós- cirúrgicos e terapêutica a longo prazo, bem como respeitar as visitas de reavaliação frequentes no seu médico assistente, de forma a identificar recidivas precocemente.

Em suma, apesar de todos os avanços diagnósticos e otimização terapêutica, ainda há uma ampla margem de melhoria, dada a manutenção das elevadas taxas de

recidiva. A verdade é que a RSFA acaba por se comportar como uma doença crónica, e como tal deve manter vigilância frequente.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer ao Prof. Óscar Dias, pela disponibilidade demonstrada desde o primeiro dia e pela forma recetiva como acolheu a minha vontade de realizar a tese de mestrado em Otorrinolaringologia, e mais precisamente sobre este tema.

Ao Dr. Marco Alveirinho Simão por assumir a responsabilidade de ser meu orientador.

Aos meus amigos, com quem vivenciei esta jornada alucinante de 6 anos. Aqueles que me apoiaram nas adversidades e celebraram comigo todas as vitórias. Criei, sem sombra de dúvidas, amizades que levo para a vida. O meu sincero obrigado.

E por fim, aos meus pais, o meu eterno porto seguro, já há 23 anos. Ser-vos-ei eternamente grata por me moldarem à pessoa que sou hoje e acreditarem sempre nos meus sonhos, lutando comigo para os tornar realidade.

Referências Bibliográficas

1. DeConde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(2):134-139. doi:10.2500/ajra.2016.30.4297
2. Tomita S, Rodrigues FA. Sinusite fúngica alérgica: atualização Allergic fungal sinusitis: an update. 2002;68(5):736-742.
3. Ferreira, D. Morête, A., Duarte, R.; Carvalho A. *Sinusite Fúngica Alérgica – Caso Clínico e Revisão Da Literatura*. 15, 423-430 (2007).
4. Schubert MS. Pathogenesis and Management Strategies. *Drugs*. 2004;64(4):363-374.
5. T. D, Daniller T. Allergic fungal rhinosinusitis. *Curr Allergy Clin Immunol*. 2013;26(1):20-24.
6. Suri N, B. M. B. Allergic fungal rhinosinusitis: an overview on pathogenesis, early diagnosis and management. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018;4(3):694. doi:10.18203/issn.2454-5929.ijohns20181853
7. Dykewicz, M., Rodrigues, J., Slavin R. Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Clin Rev allergy Immunol*. 2018:11.
8. Kupferberg SB, Bent JP, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1997;117(1):35-41. doi:10.1016/S0194-5998(97)70203-1
9. Mclay J. Allergic Fungal Sinusitis. *Medscape*. 2018.
10. Silva E. Sinusite Fúngica Alérgica - Relato de caso e revisão da literatura. *Rev do Hosp Univ Pedro Ernesto, UERJ*. 2010:72-83.
11. Ferguson BJ, Barnes L, Bernstein JM, et al. Geographic variation in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33(2):441-449. doi:10.1016/S0030-6665(00)80018-3
12. Hoyt, A., Borish, L., Gurrola, J., Payne S. Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Am Acad Allergy, Asthma Immunol*. 2016.
13. Mullings WP, Al-Salman R, Javer AR. Managing Allergic Fungal Rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2018;6(3):263-270. doi:10.1007/s40136-018-0206-4
14. Loftus PA, Wise SK. Allergic Fungal Rhinosinusitis: The Latest in Diagnosis and Management. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:13-20. doi:10.1159/000444958
15. McClay, J.E., Marple, B., Kapadia L. Clinical presentation of allergic fungal sinusitis in children. *Laryngoscope*. 2002.
16. Lusardi JJ, Naclerio RM. Radiologic Findings in Allergic Fungal Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):749-750. doi:10.1016/j.jaip.2016.03.011

17. Loury M.C., Leopold D.A. SSD. Allergic Aspergillus sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993.
18. Cody, M.C., Neel H.B., Ferreiro J. Allergic Fungal Sinusitis: the Mayo Clinic Experience. *Laryngoscope.* 1994.
19. Bent, J.P., Kuhn FA. Allergic Fungal sinusitis/polyposis. *Allergy Asthma Proc.* 1996.
20. Deshpande, R.B., Shukla, A., Kirtane MV. Allergic Fungal Sinusitis: incidence and clinical and pathological features of seven cases. *J Assoc Physicians India.* 1995.
21. Sullivan DP, Bent JP. Allergic fungal sinusitis: Diagnosis and management. *Oper Tech Otolaryngol Neck Surg.* 2005;12(1):2-6. doi:10.1053/otot.2001.21804
22. Correll DP, Luzi SA, Nelson BL. Allergic Fungal Sinusitis. *Head Neck Pathol.* 2015;9(4):488-491. doi:10.1007/s12105-014-0598-5
23. Rane SR, Kadgi NV, Agrawal SA, Kavatkar AN. Nasal discharge cytology an important diagnostic method for allergic fungal sinusitis: Report of three cases. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(3):121-122. doi:10.7860/JCDR/2014/6671.4130
24. Metwally, N., Mohammed A., Mohammed B. Identification of Allergic Fungal Sinusitis (AFs) by MDCT and MR Imaging. *J Am Sci.* 2017.
25. Bakshi S. Image Diagnosis: Allergic Fungal Sinusitis. *Perm J.* 2018:2018. doi:10.7812/tpp/17-230
26. Laury, A., Wise S. Allergic Fungal Rhinossinusitis. *Ocean Publ.* 2013;27.
27. Alajmi S, Koratum RM, Khan Z, et al. Allergic Fungal Sinusitis Caused by Exserohilum rostratum and Literature Review. *Mycopathologia.* 2019;184(1):89-96. doi:10.1007/s11046-018-0288-z
28. DeShazo RD, Stringer S, Skipworth LB. Possible allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2016;116(4):290-294. doi:10.1016/j.anai.2015.08.002
29. Alaraj AM, Al-Faky YH, Alsuhaibani AH. Ophthalmic Manifestations of Allergic Fungal Sinusitis. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2018;34(5):463-466. doi:10.1097/IOP.0000000000001051
30. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy JL. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(7). doi:10.1007/s11882-018-0792-8
31. Holbrook, J., Eastwood, J., Kilani R. Abcess as a complication of allergic fungal sinusitis. *J Neuroimaging.* 2011.
32. Tsimikas, S., Hollingsworth, H., Nash G. Aspergillus brain abcess complicating Aspergillus sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994.
33. Hall AG, deShazo RD. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(6):629-634. doi:10.1097/ACI.0b013e328357a233

34. Mullings W., Rikesh K., Habib, A., Thamboo A. Topical povidone-iodine in recalcitrant chronic rhinosinusitis: an adjunctive treatment to endoscopic evidence of infection. *Congr Eur Rhinol Soc.* 2018.
35. Biel, M., Sievert, C., Usacheva, M., Teichert, M., Balcom J. Antimicrobial photodynamic therapy treatment of chronic recurrent sinusitis biofilms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011.
36. Rivero, A., Liang J. Anti IgE and anti-IL5 biologic therapy in the treatment of nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Otol RhinolLaryngol.* 2017.
37. Philpott CM, Thamboo A, Lai L, et al. Olfactory dysfunction in allergic fungal rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2011;137(7):694-697. doi:10.1001/archoto.2011.105
38. Marple B, Newcomer M, Schwade N, Mabry R. Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: A 4- to 10-year follow-up. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2002;127(5):361-366. doi:10.1067/mhn.2002.129806